

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА

Н.Ю. Русецкая, И.В. Федотов, В.А. Кофтина, В.Б. Бородулин*

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; *эл. почта: rusetskayanu@yandex.ru

Моноциты и макрофаги играют ключевую роль в развитии воспаления, поскольку под действием поступивших из кишечника липополисахаридов (ЛПС) в них образуются активные формы кислорода (АФК) и цитокины, что приводит к развитию окислительного стресса, воспаления и/или апоптоза во всех типах тканей. В клетках ЛПС индуцируют “внутренний” TLR4-опосредованный MAP-киназный сигнальный путь воспаления, а цитокины через суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и “домен смерти” (DD) инициируют “внешний” каспазный каскад апоптоза или активацию некрозом, приводящую к некроптозу. Многие белки-участники внутриклеточных сигнальных каскадов (MYD88, ASK1, IKK α/β , NF- κ B, AP-1) являются редокс-чувствительными, и их активность регулируется антиоксидантами тиоредоксином, глутаредоксином, нитроредоксином и глутатионом. Окисление сигнальных белков под действием АФК усиливает развитие воспаления и апоптоз, а их восстановление антиоксидантами, напротив, стабилизирует скорость сигнальных каскадов, предотвращая порочный круг окислительного стресса и следующего за ним воспаления и апоптоза. Для восстановления неферментативных антиоксидантов (тиоредоксин, глутаредоксин, нитроредоксин, глутатион) необходимы соответствующие ферменты (тиоредоксинредуктаза, TRXR; глутаредоксинредуктаза, GLRXR; глутатионредуктаза, GR), а для обезвреживания АФК требуются антиоксидантные (АО) ферменты (супероксиддисмутаза, SOD, каталаза, глутатионпероксидаза, GPX). Ключевые АО ферменты (TRXR и GPX) являются селензависимыми, поэтому селендефицитные состояния влекут за собой снижение антиоксидантной защиты организма, развитие окислительного стресса, воспаления и апоптоза в различных типах клеток. При селендефиците и/или окислительном стрессе активируется Nrf2-Keap1 сигнальный путь, необходимый для восстановления динамического редокс-гомеостаза в клетке. Кроме того, при селендефиците изменяется экспрессия некоторых генов. Следовательно, от селенового статуса организма зависят рост и пролиферация клеток, их движение, развитие, гибель и выживание, а также взаимодействие между клетками, редокс-регуляция внутриклеточных сигнальных каскадов воспаления и апоптоза. Профилактический приём селенсодержащих препаратов (природных и синтетических (органических и неорганических)) способен нормализовать активность антиоксидантных ферментов и в целом редокс-статус организма. Органические соединения селена имеют высокую биодоступность и в зависимости от концентрации могут выступать как в роли доноров селена для борьбы с селендефицитом, так и в качестве противоопухолевых препаратов, благодаря своей токсичности и участию в регуляции сигнальных путей апоптоза. Известные селеноорганические соединения дифенилселенид и этаселен проявляют сходство с российским селеноорганическим соединением диацетофенилселенидом (ДАФС-25), который служит источником биодоступного селена, проявляет широкий спектр биологической активности, включая антиоксидантную активность, благодаря которой возможна регуляция редокс-баланса клетки, воспаления и апоптоза.

Ключевые слова: селен; ДАФС-25; окислительный стресс; сигнальные каскады; воспаление; апоптоз

DOI: 10.18097/PBMC20196503165

Принятые сокращения: ВАФК – Активные формы кислорода; БАД – Биологически активная добавка; ДАФС-25 – Диацетофенилселенид; ЛПС – Липополисахариды; МХ ЦПЭ – Митохондриальная цепь переноса электронов; НЧ – Наночастицы; AP-1 – Activator protein-1, Активаторный белок-1; ARE – Antioxidant responsive element, Антиоксидант-респонзивный элемент; ASK1 – Apoptosis signal kinase 1, Апоптотическая сигнальная киназа 1; COX – Cyclooxygenase, Циклооксигеназа; Cul3 – Cullin-3-содержащий убиквитинлигазный комплекс E3; DAMP – Damage-associated molecular pattern, Связанная с повреждением молекулярная структура; DD – Death domain, домен смерти; GCL – Glutamate-cysteine ligase, Глутамат-цистеинлигаза; GPX – Glutathione peroxidase, Глутатионпероксидаза; GR – Glutathione reductase, Глутатионредуктаза; GST – Glutathione S transferase, Глутатион-S-трансфераза; GRX1 – Glutaredoxin 1, Глутаредоксин 1; GLRXR – Glutaredoxin reductase, Глутаредоксинредуктаза; HMOX1 – Heme oxygenase 1, Гемоксигеназа 1; IL – Интерлейкин; Keap1 – Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок-1; LOX – Lipoxygenase, Липоксигеназа; MAPK – Mitogen activated protein kinase, MAP-киназа, Митоген-активируемая протеинкиназа; MYD88 – Myeloid differentiation factor, Миелоидный фактор дифференциации; NF- κ B – Nuclear factor- κ B, Ядерный фактор- κ B; NOS – NO-synthase, NO-синтаза; NOX – NADP-oxidase, NADP-оксидаза; NQO1 – NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NAD(P)H-хинон-оксидоредуктаза 1; Nrf2 – Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, Ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2; NRX – Nucleoredoxin, Нуклеоредоксин; PAMP – Pathogen-associated molecular pattern, Патоген-ассоциированная молекулярная структура; SOD – Superoxide dismutase, Супероксиддисмутаза; TLR – Toll like receptor, Toll-подобный рецептор; TNF- α – Tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли альфа; TNFR – Tumor necrosis factor receptor, Рецептор фактора некроза опухоли; Trnaupar – tRNA-selenocysteine 1-associated protein, tPHK-селеноцистеин 1-ассоциированный белок; TRX – Thioredoxin, Тиоредоксин; TRXR – Thioredoxin reductase, Тиоредоксинредуктаза.

ВВЕДЕНИЕ

Организм человека постоянно подвергается воздействию многих стрессоров, включая факторы окружающей среды (бактериальная или вирусная инфекция, ультрафиолетовое воздействие и температурные изменения), внеклеточные стрессоры (изменения осмоляльности и воспалительные цитокины) и внутриклеточные стрессоры (активные формы кислорода, АФК), которые вырабатываются в процессе клеточного дыхания. Для борьбы с этими стрессами клетки предпринимают различные меры для поддержания гомеостаза. Когда сила и/или продолжительность встречающихся стрессов превышают клеточную способность бороться с ними, гомеостаз нарушается, вызывая развитие воспаления и апоптоза, что, в конечном итоге, даёт начало различным заболеваниям [1].

Компоненты клеточной стенки бактерий, в частности липополисахариды (ЛПС), могут поступать в кровь при нарушении барьерной функции кишечного эпителия и в дальнейшем инициировать воспаление в различных видах клеток с образованием цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкинов (IL-1 или IL-1 β) [2]. ЛПС через TLR4-рецепторы запускают MAP-киназный (Mitogen activated protein kinase) путь воспаления, а цитокины посредством так называемых “рецепторов смерти” – каспазный путь апоптоза. Ранее сообщалось о TLR (Toll like receptor)-опосредованном образовании АФК и их участии в редокс-регулируемых сигнальных каскадах [3, 4].

Ряд белков-участников внутриклеточных сигнальных каскадов (MYD88, ASK1, IKK α/β , NF- κ B, AP-1) являются редокс-чувствительными и регулируются тиоредоксиновой системой, включающей тиоредоксин (TRX) и тиоредоксинредуктазу (TRXR). Фермент TRXR является селензависимым, а, следовательно, его активность зависит от поступления селена с пищей. Поэтому при селенодефицитных состояниях снижается активность ключевых антиоксидантных ферментов (TRXR и GPX), возрастает выработка АФК, нарушается редокс-регуляция сигнальных каскадов и развивается окислительный стресс, следствием чего является усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α и COX-2 [5, 6], что, в конечном итоге, приводит к усилению воспаления и апоптоза [7-11].

1. ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ АФК В КЛЕТКАХ

Поступившие из кишечника ЛПС взаимодействуют с TLR4-рецепторами, которые экспрессируются на поверхности различных клеток. Циркулирующие моноциты и тканевые макрофаги играют ключевую роль в развитии воспаления, поскольку образованные в макрофагах АФК и воспалительные цитокины индуцируют окислительный стресс и воспаление во всех типах тканей [12].

Mills и O'Neill [13] описали ЛПС-индуцированное перепрограммирование митохондриального метаболизма

в макрофагах, сопровождающееся образованием АФК (рис. 1). Основным поставщиком АФК в клетках является митохондриальная (MX) цепь переноса электронов (ЦПЭ). ЦПЭ, сопряжённая с окислительным фосфорилированием и синтезом АТР, локализована во внутренней мембране MX и состоит из пяти комплексов [14]. Комплекс I – главный источник АФК в MX ЦПЭ. Здесь из кислорода образуется супероксид и связывается с полностью восстановленным FMN, который принимает электроны от NADH и передаёт их на убихинон [15]. Таким образом, образование АФК в комплексе I зависит от соотношения NADH/NAD⁺ в матриксе MX [16]. Ранее отмечалось, что ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий повышают соотношение NADH/NAD⁺ в матриксе, нарушая митохондриальные функции и вызывая образование в комплексе I АФК [13], которые оказывают бактерицидное действие и стимулируют производство цитокинов (рис. 1).

Помимо образования АФК в митохондриях, ЛПС через TLR4-сигнальные пути стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, TNF- α , интерферонов I типа, циклооксигеназы (COX), липоксигеназы (LOX), NO-синтазы (NOS) и NADPH-оксидазы (NOX). Однако эти ферменты выступают в качестве дополнительных источников АФК. В частности, LOX в процессе синтеза лейкотриенов продуцирует пероксидный радикал (HO₂[•]), NOS синтезирует NO[•], а NOX – супероксидный радикал (O₂^{•-}). TNF- α активирует NF- κ B, который стимулирует экспрессию цитокинов, хемокинов и антиапоптотических генов, включая SOD2. Последняя превращает высокоактивный супероксидный радикал в пероксид водорода (H₂O₂).

Недавние исследования показывают, что помимо бактерицидного действия, АФК могут регулировать производство цитокинов несколькими способами: (1) путём увеличения активности MAPK для стимулирования продукции IL-6 и TNF- α ; (2) путём активации NLRP3 инфламмосомы и выработки зрелого IL-1 β и (3) путём стимулирования образования про-IL-1 β . Эти цитокины являются ключевыми для генерации провоспалительного ответа в макрофагах [13]. Кроме того, TNF- α стимулирует каспазный каскад апоптоза и фрагментацию митохондрий, ведущую к некроптозу.

2. УЧАСТИЕ ЛПС И TNF- α В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ, АПОПТОЗА И НЕКРОПТОЗА

В клетках под действием различных антиапоптотических и проапоптотических белков активируются сигнальные пути воспаления и апоптоза. Внутренний ЛПС-TLR4-сигнальный путь запускает MAP-киназный путь воспаления, сопровождающийся образованием цитокинов, NOS, NOX, COX, LOX и др. TNF- α через суперсемейство рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и “домен смерти” (DD) инициируют “внешний” каспазный каскад апоптоза или активацию некротом, приводящую к некроптозу (рис. 2) [17].

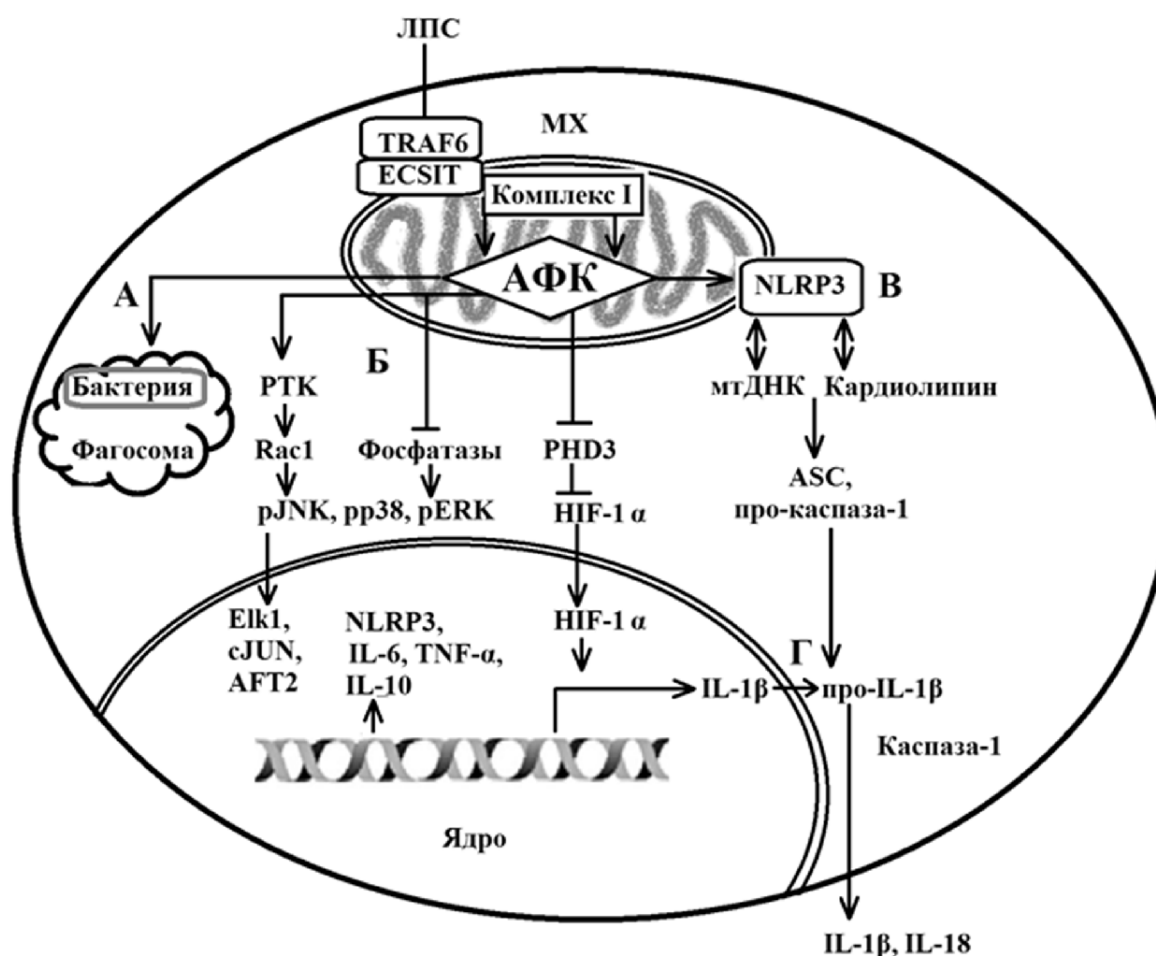


Рисунок 1. Четыре пути образования МХ АФК в макрофагах. **А.** АФК оказывают бактерицидное действие в макрофагах. Сигнал ЛПС индуцирует фактор некроза опухоли TRAF6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6), связанного с ECSIT (evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll) на наружной мембране МХ, где он непосредственно взаимодействует с комплексом I ЦПЭ, способствуя образованию АФК. АФК входят в фагосомы, содержащие бактерии, и запускают уничтожение патогена. **Б.** АФК отвечают за образование провоспалительных цитокинов, включая IL-6 и TNF-α. АФК предотвращают ЛПС-опосредованное дефосфорилирование митоген-активированных протеинкиназ (МАРК), таких как JNK (c-Jun N-terminal kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase) и фосфорилирование p38 МАРК, вызывая выработку цитокинов. МХ убихинон, специфический митохондриальный поглотитель АФК, также значительно уменьшает экспрессию ЛПС-индуцированных IL-6, TNF-α и IL-10 в мононуклеарных клетках периферической крови человека посредством снижения активности МАРК. **В.** МХ АФК активируют нуклеотид-связывающий домен NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) инфламмосомы, необходимой для образования IL-1β. Показано, что стимуляция АФК путём ингибирования комплексов I и III или ингибирования митохондриальной ДНК (мтДНК) в цитозоль, где она непосредственно взаимодействует с NLRP3, увеличивая продукцию IL-1β. Этот процесс чётко регулируется аутофагией, деплецией аутофагических белков, увеличивающих выработку каспаза-1-зависимого IL-1β. **Г.** Наконец, митохондриальные АФК участвуют в ЛПС-индуцированной продукции про-IL-1β. АФК ингибируют активность фермента пролилгидроксилазы 3 (PHD3) – отрицательного регулятора гипоксия-индуцибельного фактора 1-альфа (HIF-1α), позволяя ему проникать в ядро и запускать экспрессию генов-мишеней, включая IL-1β. Адаптировано из [13].

При связывании компонентов микроорганизмов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP, включая ЛПС) и внутриклеточных стресс-молекул (damage-associated molecular patterns, DAMPs, например, цитокинов IL-1 или IL-1β) с соответствующими рецепторами происходит рекрутирование и сборка высокоолигомерных

платформ, содержащих ещё одну субъединицу рецепторов, адаптеров, ингибиторов убиквитин-лигазы и инициатора каспаз -1, -8 или -5. После фосфорилирования, убиквитинирования и деградации активируются определённые компоненты каждой платформы и воспалительный сигнальный путь (рис. 2) [17].

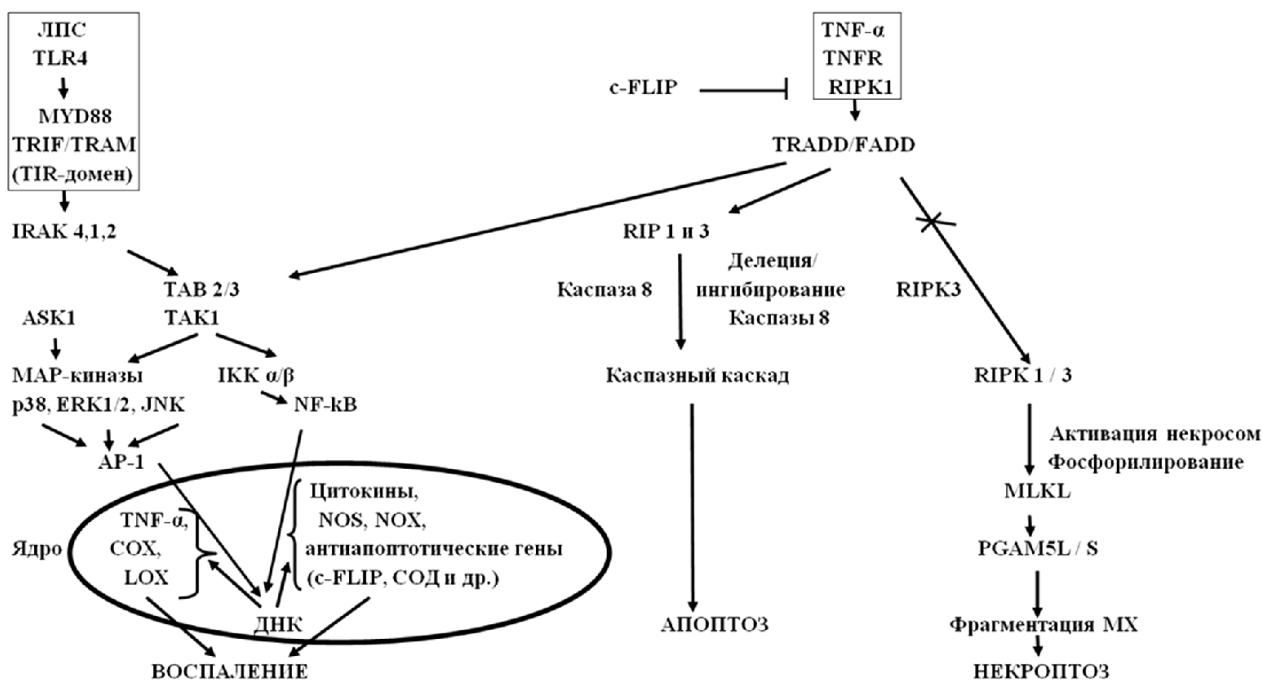


Рисунок 2. Участие ЛПС и TNF-α в развитии воспаления, апоптоза и некроптоза. **Слева.** Плазматические рецепторы TLR и IL-1R рекрутируют и активируют белок MyD88 (myeloid differentiation factor) через внутриклеточный домен Toll/IL-1R (TIR). Область TIR взаимодействует с MyD88, TIRAP/Mal или TRIF/TRAM, которые представляют собой белки, имеющие сходный домен TIR. Эти белки взаимодействуют с доменом серин/треонинкиназы IRAK, которая фосфорилирует и активирует TAK1/TAB2/3, в свою очередь способствующую фосфорилированию ингибитора NF-κB (субъединицы IKK α, β и γ) и, таким образом, активации NF-κB. Последний отвечает за экспрессию цитокинов, хемокинов, NOS, NOX и антиапоптотических генов (с-FLIP, Bcl-X_L, COD2 и др.). Комплекс TAK1/TAB2/3 активирует MAPK (p38, ERK1/2, JNK) и транскрипционный фактор AP-1, который стимулирует экспрессию COX, LOX и TNF-α. В этом сигнальном пути также участвует протеинкиназа ASK1. **Справа.** Связывание TNF-α с TNFR вызывает сбор мембранно-проксимального супрамолекулярного комплекса, включающего (но не ограничиваясь ими) TRADD, FADD, TRAF2/5 (связанный с TNFR фактор 2/5), cIAP1/2 (клеточный ингибитор апоптоза 1/2) и RIPK1 (взаимодействующая с рецептором протеинкиназа). RIPK1 вызывает фосфорилирование и активацию TAK1/TAB2/3, которые, в свою очередь, способствуют фосфорилированию ингибитора NF-κB (субъединицы IKK α, β и γ). Убиквитинирование приводит к разрушению IkBα, высвобождению и ядерной транслокации димеров NF-κB. Рекрутирование и активация каспазы-8 играют решающую роль в инициировании апоптоза или некроптоза клеток. Расщепление как RIP1, так и RIP3 каспазой-8 приводит к апоптозу, тогда как фосфорилирование RIP1- и RIP3-киназ вызывает активацию некросом. Аналогично, ингибирование каспазы-8 или делеция FADD/каспазы-8 или индукция RIPK3 приводит к активации некросом. RIPK1 и RIPK3 фосфорилируют и активируют смешанный линейный киназный доменный (MLKL) и член 5 семейства фосфолипидных мутаз (PGAM5L и S), которые набирают динамин-родственный белок 1 (Drp-1) – один из ключевых регуляторов деления митохондрий и запускают митохондриальный фрагментационно-зависимый сигнальный путь, ведущий к некроптозу. Адаптировано из [17].

3. РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОТИЧЕСКИХ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ

Многие белки-участники внутриклеточных сигнальных каскадов (MYD88, ASK1, IKKα/β, NF-κB, AP-1, NLRP3) являются редокс-чувствительными.

В частности, MYD88 (myeloid differentiation factor) содержит 8 остатков цистеина, которые способны окисляться пероксидом водорода, а также регулироваться тиоредоксином (TRX) и нуклеоредоксином (NRX). В присутствии H₂O₂ MYD88 димеризуется с образованием дисульфид-связанных конъюгатов с другими белками через 8 остатков цистеина. [18]. Было также описано S-нитрозилирование отдельных цистеиновых остатков MYD88 [19]. TRX дополнительно катализирует де- и транснаитрозилирование белков [20].

Можно предположить, что NRX обладает сходными каталитическими механизмами и что он также способен регулировать активность MYD88 не только дисульфидредуктазной активностью, но также S-нитрозилированием.

Различные MAP-киназы, участвующие во внутриклеточных сигнальных каскадах, подвержены окислительно-восстановительной регуляции. В частности, TRX1 и глутаредоксин 1 (GRX1) регулируют апоптотическую сигнальную киназу 1 (ASK1) и нисходящие киназы, такие как внеклеточную регулирующую протеинкиназу (ERK), c-JunN-терминальную (JNK) и p38. Восстановленные оксидоредуктазы связываются с ASK1 и тем самым ингибируют её ферментативную активность. ASK1, связанная с восстановленным TRX, не проявляет активности. Активация рецептора TLR

способствует окислению TRX1, вследствие чего комплекс ASK1–TRX1 диссоциирует, ASK1 становится активной и регулирует активность JNK. ASK1 участвует в передаче сигналов TLR4 и в TNF-индуцированном апоптозе.

Ядерный фактор-κB (NF-κB) имеет 2 субъединицы p50 и p60, которые локализованы в цитозоле в ингибирующем комплексе IκB – NF-κB. TRX1, GRX1 и/или NRX1 в восстановленном состоянии ингибируют диссоциацию этого комплекса [21–23]. При их окислении происходит диссоциация и фосфорилирование IκB, с последующим разрушением протеасомой, а свободный NF-κB транслоцируется в ядро и запускает транскрипцию генов-мишеней (TNF-α, IL-1β и IL-6). Субъединица NF-κB p50 содержит остаток цистеина в положении 62, который в восстановленной форме способствует связыванию с ДНК [20].

Транскрипционный фактор (активаторный белок-1) AP-1 в своём ДНК-связывающем домене имеет два остатка цистеина, которые также восстанавливаются при участии TRX1.

Выше было описано, что АФК контролируют NLRP3-опосредованное воспаление [24]. Этот процесс также регулируется TRX1. Цитозольная оксидоредуктаза связывает взаимодействующий с тиоредоксином белок (Txnip) – эндогенный ингибитор TRX [25]. В этом комплексе Txnip не может взаимодействовать с NLRP3 и активировать его. При окислении TRX1 комплекс Trx1-Txnip диссоциирует и Txnip связывается с NLRP3, стимулируя NLRP3-опосредованное воспаление [20, 26].

ASK1, каспаза-3, каспаза-8, каспаза-9 и NF-κB также могут подвергаться транс/денитрозилированию при участии TRX1 [27–34].

Следовательно, редокс-регуляция белков сигнальных каскадов, описанных выше, требует участия неферментативного антиоксиданта TRX и тиоредоксиновой системы в целом.

4. РОЛЬ ТИОРЕДОКСИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-БАЛАНСА КЛЕТКИ

Тиоредоксиновая система присутствует во всех организмах и включает высококонсервативный белок TRX, фермент TRXR и кофермент NADPH. Механизм действия этой системы сводится к передаче электрона на сульфгидрильные группы цистеина в субстрате и имеет решающее значение для поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки. TRXR представляет собой селенсодержащий флавопротеин, который катализирует восстановление TRX [35].

TRX1 – это небольшой (12 кДа) редокс-белок [34, 36], который экспрессируется во многих типах клеток и обнаруживается в различных субклеточных органеллах, тогда как TRX2 в основном локализован в митохондриях. TRX1 содержит пять остатков цистеина, из которых два, а именно Cys32 и Cys35, встречаются вблизи каталитического участка [34, 37, 38]. Эти два остатка образуют эволюционно

консервативный редокс-мотив (CXXC), благодаря которому TRX1 проявляет свою оксидоредуктазную активность [34, 39, 40].

Реакция TRX1 происходит в 2 стадии: во-первых, посредством нуклеофильной атаки остаток Cys32 связывается с целевым субстратом. Затем остаток Cys35 почти мгновенно восстанавливает эту связь и образует внутримолекулярный дисульфидный мостик с Cys32. Это приводит к восстановлению целевого субстрата и окислению молекулы TRX1. Окисленный TRX1 принимает электрон от NADPH и затем восстанавливается TRXR для продолжения цикла. Восстановленный TRX1 взаимодействует с пероксиредоксином и восстанавливает его, благодаря чему H₂O₂ превращается в воду. Таким образом, пероксиредоксин является основной мишенью TRX1 и опосредует, возможно, один из наиболее важных механизмов TRX1, а именно обезвреживание токсичного пероксида водорода. Тем не менее, TRX1 также взаимодействует с широким спектром других молекул и регулирует множественные клеточные функции [34, 35].

TRX1 может подвергаться S-нитрозилированию с последующим транс/денитрозилированием своих белков-мишеней (ASK1, каспаза-3, каспаза-8, каспаза-9 и NF-κB) [27–34]. S-нитрозилирование TRX1 может происходить по остаткам Cys62, Cys69 или Cys73 в зависимости от pH клеточной среды и окислительно-восстановительного статуса TRX1 [41–43]. Таким образом, S-нитрозилирование TRX1 и белков-мишеней вносит свой вклад в регуляцию апоптоза и выживаемости различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки, клетки Jurkat, HeLa клетки, макрофаги RAW и клетки HepG2 [34, 41, 42, 45, 46].

Следовательно, активность тиоредоксиновой системы определяет редокс-статус ряда белков апоптотических сигнальных путей и транскрипционных факторов. Вместе с тем, ключевой участник тиоредоксиновой системы – фермент TRXR – является селензависимым. В этой связи микроэлемент селен следует рассматривать не только как антиоксидант, но и как важного участника тиоредоксиновой системы, а вместе с ней и регулятора апоптотических сигнальных путей и транскрипционных факторов.

5. СЕЛЕНОДЕФИЦИТ ВЫЗЫВАЕТ ВОСПАЛЕНИЕ И/ИЛИ АПОПТОЗ С ПОСЛЕДУЮЩИМ РАЗВИТИЕМ ПАТОЛОГИЙ

У человека выявлено 25 селенопротеинов: пять глутатионпероксидаз, три йодтирониндейодиназы, две тиоредоксинредуктазы, тиоредоксин-глутатионредуктаза 3, селенофосфатсинтетаза 2, метионинсульфоксидредуктаза B1 и селенопротеины F, H, I, K, M, N, O, P, S V и W (табл. 1) [47–54]. Наиболее известными селенопротеинами являются глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы, йодтирониндейодиназы и селенопротеин P.

У млекопитающих селен входит в состав селенопротеинов в виде 21-й аминокислоты селеноцистеина (Sec), кодируемой стоп-кодоном UGA.

СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА

Таблица 1. Селензависимые ферменты человека и млекопитающих [47-54]

Обозначение	Локализация	Функция
Селеноферменты		
Глутатиопероксидазы (ГПО)		
ГПО1	Цитоплазма и митохондрии	Обезвреживание липоперекисей и пероксида водорода Регуляция NF-κB и АКТ
ГПО2	Пищеварительный тракт	
ГПО3	Плазма крови	
ГПО4	Повсеместно, зрелые сперматозоиды	Участие в эмбриогенезе Главный внутриклеточный ингибитор ферроптоза
ГПО6	Обонятельный эпителий, эмбриональная ткань	Неизвестна
Тиоредоксинредуктазы (ТРР)		
ТР1	Цитоплазма / ядро	Контроль клеточного редокс-статуса, пролиферации и апоптоза, участие в эмбриогенезе Регуляция активности транскрипционных факторов NF-κB, AP-1, p53, а также ASK1 и ASK1-зависимого апоптоза
ТР2	Митохондрии	
ТР3	Семенники	Созревание спермы
Йодотирониндейодиназы		
D1	Плазматическая мембрана клеток печени, почек, щитовидной железы	Превращение тироксина (T ₄) в биоактивный 3,5,3'-трийодтиронин (T ₃) Превращение тироксина (T ₄) в неактивный реверсивный rT ₃
D2	Мембраны эндоплазматического ретикулума клеток мозга, гипофиза, щитовидной железы, скелетных мышц, бурой жировой ткани	
D3	Плазматическая мембрана клеток коры головного мозга, кожи, плаценты	Превращение T ₄ в обратный T ₃ , а также T ₃ в 3,3'-дийодтиронин
Селенопротеины		
P	Плазма крови	Главный селенотранспортный белок
W	Мышечная ткань	Антиоксидант в сердечной и скелетных мышцах
Селенофосфатсинтаза	-	Синтез селенофосфата для синтеза селенопротеинов
F	Эндоплазматический ретикулум (ЭПР)	Тиолдисульфидоксидоредуктаза Возможно, участвует в сворачивании белка
H	Ядро	ДНК-связывающий белок Участвует в редокс-зондировании и транскрипции
I	-	Возможно, участвует в биосинтезе фосфолипидов
K	ЭПР	Трансмембранный белок ЭПР, участвует в потоке кальция в иммунных клетках
M	ЭПР	Тиоредоксин-подобный белок, который может участвовать в регуляции массы тела и энергетического обмена
O	Митохондрии	Окислительно-восстановительная функция
S	Фолликулы, ЭПР	Клеточный окислительно-восстановительный баланс Возможное влияние на воспалительный ответ
N	Мышечная ткань	Потенциальная роль в раннем формировании мышц; мутации приводят к множественной болезни и другим миопатиям. Нокаут влияет на функцию мышц, а также ухудшает функцию лёгких независимо от дыхательных мышц
R	-	Метионинсульфоксидредуктаза
T	ЭПР	Участвует в мобилизации кальция
Селенопротеин 15 кДа	ЭПР	Тиолдисульфидоксидоредуктаза участвует в фолдинге белка в ЭПР

Для перекодирования стоп-кодона UGA и биосинтеза селенопротеинов необходимы серин(Ser)-аминоацил-тРНК-синтетаза, специфическая фосфосерил-тРНК-киназа, селеноцистеинсинтаза, селенофосфатсинтаза 2 и селеноцистеин(SECIS)-связывающий белок [55, 56].

Относительно недавно, в 2012 году, установлена роль глутатионпероксидазы 4 (GPX4) в подавлении ферроптоза – неапоптотической формы гибели клеток, характеризующейся железо-зависимым перекисным окислением липидов. Ферроптоз морфологически, биохимически и генетически отличается от других известных форм гибели клеток (апоптоза, различных форм некроза и аутофагии). Ферроптоз инициируется, с одной стороны, избыточным поступлением железа в клетки и его последующим участием в реакции Фентона с образованием АФК и развитием окислительного стресса, а с другой – посредством истощения GSH или в результате инактивации GPX4 (табл. 1, рис. 3) [57-59].

Окислительный стресс является фактором, способствующим развитию патологий воспалительного характера, включая атеросклероз [60], диабет [61], мастит [62] и другие. Существует множество доказательств того, что селенопротеины могут прерывать патогенез болезни через антиоксидантно-зависимые механизмы [63]. Многочисленные исследования в отношении людей, разных видов животных продемонстрировали отрицательную корреляцию между активностью селенопротеинов и тяжестью заболевания, вызванного окислительным стрессом [48, 63-65].

Исследования нейтрофилов у бройлеров показали, что в результате селенодефицитной диеты значительно возрастал уровень HSP40, HSP60, HSP70, HSP90, iNOS и NO и снижалась экспрессия 16 селенопротеинов [11].

Дефицит селена значительно уменьшал жизнеспособность клеток и увеличивал апоптоз

гладкомышечных клеток сосудов. В исследовании Wang с сотр. показана сильная отрицательная корреляция между экспрессией генов *Gpx3*, *Gpx4*, *Diol1*, *Txnrd1*, *Txnrd2*, *Txnrd3*, *SelS*, *SelPb* и проапоптотическим геном *Caspase-3*, а также сильная положительная корреляция с антиапоптотическим геном *Bcl-2*. Эти результаты свидетельствуют о том, что дефицит селена может индуцировать апоптоз гладкомышечных клеток сосудов [66].

Yang и соавт. [11] показали активацию Nrf2-сигнального пути в условиях селенодефицита и окислительного стресса. Ядерный фактор, связанный с эритроидным фактором 2 (Nrf2), играет жизненно важную роль в поддержании клеточного гомеостаза благодаря его способности регулировать широкий спектр генов, связанных с детоксикацией и антиоксидантной функцией [11, 67, 68]. В условиях покоя Nrf2 находится в цитозоле в комплексе с Keap1 (Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок-1), который является репрессором активности Nrf2 и функционирует как адаптер для его деградации убиквитинлигазой [69-73]. При нарастании концентрации АФК Nrf2 диссоциирует от Keap1, перемещается в ядро и взаимодействует с антиоксидант-респонзивным элементом (ARE), отвечающим за экспрессию генов, таких как NAD(P)H-хиноноксидоредуктаза 1 (NQO1), гемоксигеназа 1 (HMOX1), глутаматцистеинлигаза (GCL), глутатион-S-трансферазы (GSTs), супероксиддисмутаза 2 (SOD2), глутатионпероксидаза 1 (GPX1), тиоредоксинредуктаза 1 (TRXR1) и каталаза [74-77], что необходимо для восстановления динамического редокс-гомеостаза в клетке (рис. 4) [11, 70, 78-80].

Антиоксиданты, такие как GSH и SOD, могут ингибировать Fas-индуцированный апоптоз в разных типах клеток. Увеличение экспрессии Fas, Bax, каспазы-9, каспазы-8 и каспазы-3 коррелирует с уменьшением активности CAT, GSH-Px и SOD в ЛПС-обработанных клетках IPEC-J2 [78, 81, 82].

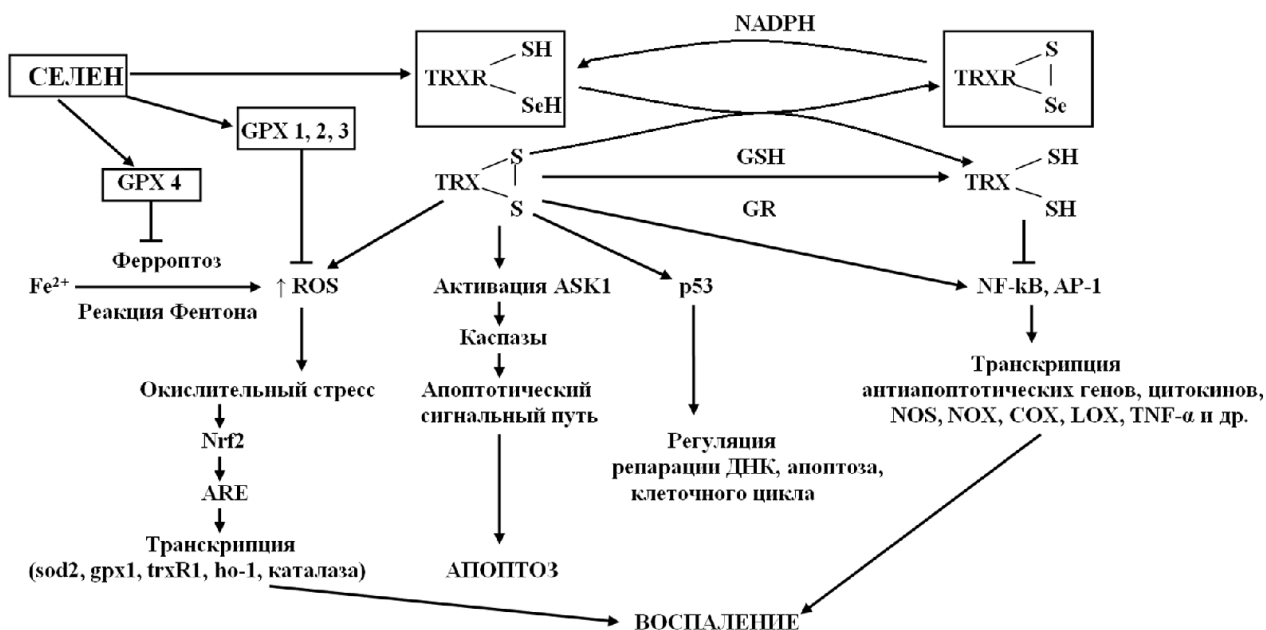


Рисунок 3. Роль селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза.

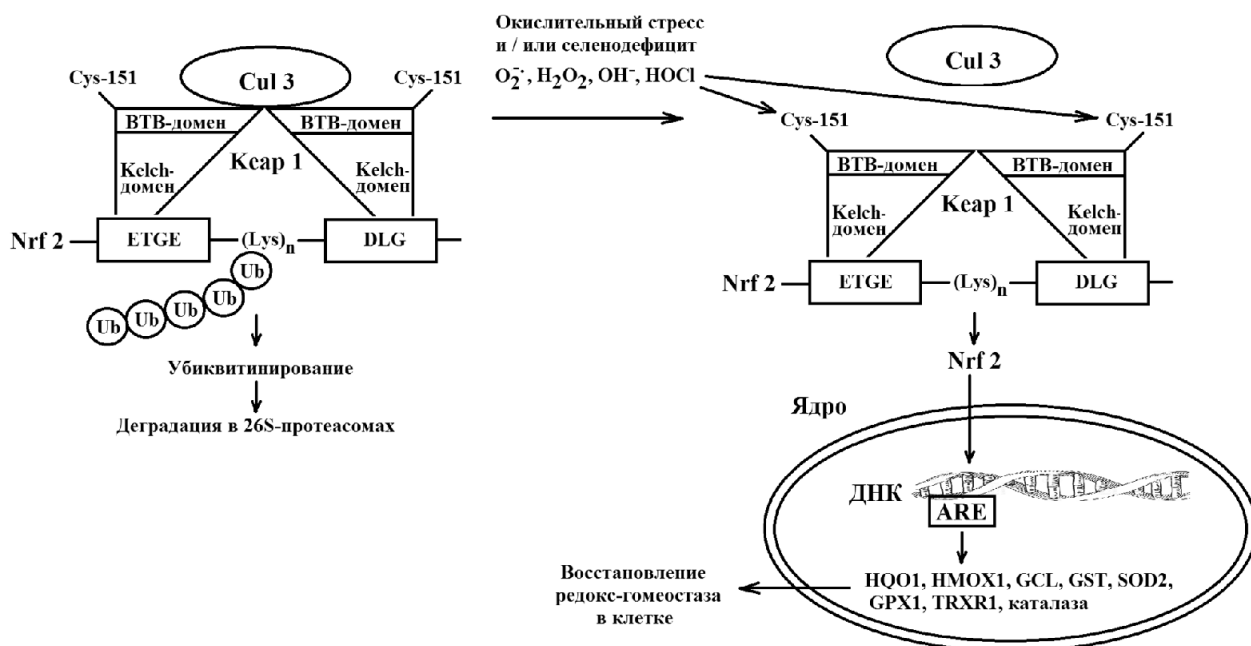


Рисунок 4. Сигнальный путь Nrf2-Keap1. Адаптерный белок Keap1 взаимодействует с Nrf2 и Cul3 (Cullin-3-содержащий убиквитинлигазный комплекс E3) и вызывает репрессию гена *Nrf2*. С-концевой Kelch-домен в Keap1 взаимодействует с участками ETGE и DLG в Nrf2, обеспечивая его негативную регуляцию путём убиквитинирования и деградации в 26S-протеасомах. В белке Nrf2 между последовательностями ETGE и DLG находятся лизиновые остатки, подвергающиеся убиквитинированию. BTB-домен Keap1 содержит остаток цистеина Cys151, к которому в условиях окислительного стресса ковалентно присоединяются различные низкомолекулярные соединения, что нарушает взаимодействие Keap1 и Cul3, вследствие чего Nrf2 может перемещаться в ядро, связываться с ARE в ДНК и управлять экспрессией генов, таких как NAD(P)H-хиноноксидоредуктаза 1 (NQO1), гемоксигеназа 1 (HMOX1), глутаматцистеинлигаза (GCL), глутатион-S-трансферазы (GSTs), супероксиддисмутаза 2 (SOD2), глутатионпероксидаза 1 (GPX1), тиоредоксинредуктаза 1 (TRXR1) и каталаза. Синтезированные ферменты осуществляют антиоксидантную защиту и восстанавливают редокс-гомеостаз в клетке [71, 73].

Ранее было установлено, что во время острого воспаления GSH способен модифицировать нитрозированные формы адапторного белка MyD88 в TLR4-сигнальном пути [19]. TRX млекопитающих является прямым ингибитором киназы ASK-1 и отрицательным регулятором экспрессии гена *ASK-1* [83], поскольку окисление TRX с помощью АФК приводит к активации ASK-1. Напротив, восстановленный TRX блокирует ASK-1-зависимую сигнализацию, указывая на защитную роль селенопротеинов в регуляции апоптоза при окислительном стрессе [63, 84, 85]. Кроме того, в ядре TRX может восстанавливать окисленные цистеиновые остатки NF-κB, усиливая его связывание с ДНК и транскрипцию генов [63].

Исследование Zheng и соавт. убедительно показало, что при селенодефиците на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов (SOD, CAT, GPx, GST и GR) и GSH усиливается апоптоз путём повышения уровня мРНК каспаз -2, -3, -7, -8 и -9, которые частично связаны с сигнальными каскадами p38MAPK/FasL/каспаза-8 и JNK/(BAX, Bcl-2, Mcl-1b, IAP)/(Araf1, каспаза-9) [86].

В работе Liu и соавт. описано усиление каспаза-3-зависимого апоптоза в различных тканях позвоночных при селенодефиците [87].

Селенодефицит стимулирует экспрессию рецептора TNF (TNFRSF1B) в сигнальном пути JNK и способствует развитию апоптоза.

JNK, главный регулятор апоптоза, может изменять уровни белка Bcl-2. К семейству Bcl-2 относятся как антиапоптотический белок Bcl-2, так и проапоптотические белки Bax и Bak, вовлечённые в митохондриальный апоптотический сигнальный путь. JNK может приводить к фосфорилированию Bcl-2 на нескольких участках, приводя к диссоциации комплекса Bcl-2/Bax. Диссоциированный Bax может непосредственно индуцировать выделение цитохрома c из митохондрий с последующей активацией каспаз -9 и -3, запуская тем самым митохондриальный апоптотический каскад [87, 88]. Выход цитохрома c из митохондрий также зависит от активности каспаз -1 и -7. Митохондриаль-опосредованный апоптоз также развивается вследствие снижения уровней tРНК-селеноцистеин 1-ассоциированного белка (tRNA-selenocysteine 1-associated protein, Tnau1ap) при селенодефицитных состояниях. Окислительный стресс и/или селенодефицит сопровождаются пониженной экспрессией Tnau1ap и активацией сигнального пути PI3K/AKT при апоптозе в различных клетках [89].

При селенодефиците усиливается экспрессия провоспалительных генов. В частности, при культивировании макрофагов в Se-дефицитных средах увеличивается продукция NF-κB, TNF-α при одновременном снижении активности GPX1 [63, 90, 91].

Средний уровень селена в плазме крови россиян и европейцев составляет 1,13 мкМ и считается субоптимальным, тогда как у жителей США содержание селена в плазме крови – 1,58 мкМ, что соответствует норме [92-94].

В исследовании Merlan и соавт. [92] изучено влияние концентрации селена в плазме крови у здоровых доноров на экспрессию генов (Подробное профилирование транскрипта: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?token=epkzqgighfujhkh&acc=GSE70550>).

В таблицах 2 и 3 представлены гены с повышенной и пониженной экспрессией в группе людей с субоптимальной концентрацией селена в плазме крови $0,86 \pm 0,01$ мкМ (0,79-0,92) по сравнению с оптимальной группой селена [92].

Наиболее высокая экспрессия выявлена для генов, кодирующих аквапорин AQP8, ингибитор сериновой протеазы SPINK4, антиапоптотический фактор OLFM4, хлоридный канал CLCA4, карбоангидразу CA4 и карциноэмбриональные антигены CEACAM-6 и -7. Напротив, экспрессия генов, кодирующих HLA-A29.1, IL1B, фактор транскрипции CHURC1, антиапоптотические факторы PHDLA1 и IER3, опухолевый супрессор ERFF1/Mig6 и микроРНК

MIR-221 в группе лиц с субоптимальной концентрацией селена в плазме крови была снижена наиболее сильно [92].

Следовательно, от селенового статуса организма зависят рост и пролиферация клеток, их движение, развитие, гибель и выживание, а также взаимодействие между клетками, редокс-регуляция внутриклеточных сигнальных каскадов воспаления и апоптоза. В этой связи поступление селена в организм необходимо для нормальной активности селенопротеинов, в частности GPX и TRXR, которые участвуют в редокс-регуляции сигнальных каскадов [63].

6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СЕЛЕНА

В настоящее время верхнее допустимое потребление селена для человека составляет от 90 мкг/день до 400 мкг/день (рекомендуемое ежедневное потребление между 30 и 55 мкг/день) [95, 96]. Недавно опубликованные результаты исследований по профилактике рака селеном и витамином Е (SELECT) показали, что потребление селена в дозе 200 мкг/сут совместно с витамином Е или без него в период от 7 до 12 лет не предотвращало таких заболеваний, как простатит, рак лёгких или

Таблица 2. Гены с повышенным уровнем экспрессии в группе людей с субоптимальной концентрацией селена в плазме крови

Обозначение	Название гена	Кратное изменение	Биологическая роль	Локализация
AQP8	Аквапорин 8	2,961	Транспортер	ЦПМ
SPINK4	Ингибитор серинпептидазы, тип Kazal 4	2,303	-	ВКП
OLFM4	Олфактомедин 4	2,071	-	ВКП
CLCA4	Вспомогательный хлоридный канал 4	1,962	Ионный канал	ЦПМ
CA4	Карбоангидраза 4	1,710	Фермент	ЦПМ
MFF	Митохондриальный фактор деления	1,586	-	ЦП
CEACAM7	Карциноэмбриональная антиген-связанная молекула клеточной адгезии 7	1,560	-	ЦПМ
GUCA2A	Активатор гуанилатциклазы 2A (гуанилин)	1,554	-	ВКП
TUBAL3	Тубулин, α -подобный 3	1,533	Фермент	-
HLA-DRB1	Главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR β 1	1,530	Трансмембранный рецептор	ЦПМ
DHRS9	Дегидрогеназа / редуктаза (SDR семейство) член 9	1,507	Фермент	ЦП
CEACAM6	Карциноэмбриональная антиген-связанная молекула клеточной адгезии 6 (неспецифический перекрестно реагирующий антиген)	1,495	-	ЦПМ
GUCA2B	Активатор гуанилатциклазы 2B (урогуанилин)	1,442	-	ВКП
KRT20	Кератин 20, тип 1	1,439	-	ЦП
OAS1	2'-5'-олигоаденилатсинтаза 1, 40 / 46 кДа	1,438	Фермент	ЦП
CEACAM5	Карциноэмбриональная антиген-связанная молекула клеточной адгезии 5	1,428	-	ЦПМ
PLA2G2A	Фосфолипаза A2, группа 2A (тромбоциты, синовиальная жидкость)	1,425	Фермент	ЦП
BMP4	Костный морфогенетический белок 4	1,411	Фактор роста	ВКП
TMIGD1	Трансмембранный и домен-содержащий 1 иммуноглобулин	1,402	-	-
LYZ	Лизоцим	1,398	Фермент	ВКП
RPS23	Рибосомальный белок S23	1,374	Регулятор трансляции	ЦП

Примечание. Здесь и в таблице 3: ЦП – цитоплазма; ЦПМ – цитоплазматическая мембрана; ВКП – внеклеточное пространство.

СОЕДИНЕНИЯ СЕЛЕНА В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА

Таблица 3. Гены с пониженным уровнем экспрессии в группе людей с субоптимальной концентрацией селена в плазме крови

Обозначение	Название гена	Кратное изменение	Биологическая роль	Локализация
HLA-A 29.1	Главный комплекс гистосовместимости, класс I, A	-2,708	-	ЦПМ
IL1B	Интерлейкин 1, β	-1,891	Цитокин	ВКП
CHURC1	Черчилль-домен, содержащий 1	-1,850	Регулятор транскрипции	Ядро
PHLDA1	Гомолог-подобный домен плекстрина, семейство A, член 1	-1,760	-	ЦП
mir-221	микроРНК 221	-1,738	мРНК	ЦП
ERRF1	Ингибитор обратной связи рецептора ERBB 1	-1,728	-	ЦП
C11orf96	Хромосома 11 открытая рамка считывания 96	-1,666	-	-
IER3	Немедленный ранний ответ 3	-1,647	-	ЦП
CCL2	Хемокин (C-C мотив) лиганд 2	-1,612	Цитокин	ВКП
GSTA1	Глутатион-S-трансфераза α 1	-1,557	Фермент	ЦП
UGT2B17	УДФ-глюкуронозилтрансфераза семейства 2, полипептид B17	-1,547	Фермент	ЦП
CSRNPI	Цистеин-серин-богатый ядерный белок 1	-1,537	Регулятор транскрипции	Ядро
TNFRSF12A	Суперсемейство рецепторов фактора некроза опухолей, член 12A	-1,537	Трансмембранный рецептор	ЦПМ
CXCL8	Хемокин (C-X-C мотив) лиганд 8	-1,528	Цитокин	ВКП
ACKR3	Атипичный хемокиновый рецептор 3	-1,502	Рецептор, связанный с G-белком	ЦПМ

толстой кишки. Более того, не было выявлено никаких существенных различий в сердечно-сосудистых патологиях или диабете между экспериментальными группами мужчин [65, 97].

Терапевтическая эффективность селена зависит от его химической формы [98, 99]. Селен существует в многочисленных химических формах, наиболее изученными являются селенометионин, селенит натрия, метилселеноцистеин, 1,4-фениленбис-(метил)-селеноцианат, метилселениновая кислота, эбселен и др. Органические формы селена менее токсичны, чем неорганический селенит натрия [100]. Последний, благодаря своей токсичности, обладает противоопухолевым потенциалом. Причиной токсичности селенита является прямая реакция с системой тиоредоксина, приводящая к производству АФК [101, 102]. Ранее было показано, что селенит и селенодиглутатион являются субстратами для фермента TRXR и окислителями восстановленного TRX [101-104]. Важно отметить, что селенит в присутствии NADPH и TRX приводит к большому нестехиометрическому окислению NADPH в присутствии кислорода. TRXR и TRX играют важную роль в генерации селенида из селенита, селенометионина и селенометилселеноцистеина для котрансляционного синтеза 25 селенопротеинов в организме человека (табл. 1) [98, 101]. Однако образующийся в больших количествах селенид может реагировать с кислородом с образованием супероксида и впоследствии H_2O_2 , что обуславливает его токсичность. Селенид также последовательно метилируется до метилселенола, диметилселенида и триметилселенона [105]. Метилселенол и триметилселеноний выводятся из организма с мочой, а диметилселенид выделяется лёгкими [98, 103].

Биологические эффекты соединений селена (селенит, наночастицы селена, селенометионин, селенодиглутатион, эбселен и др.) во многом зависят от их концентрации. Низкие концентрации соединений селена вносят вклад лишь во внутриклеточную редокс-регуляцию, тогда как их высокие концентрации индуцируют окислительный стресс и апоптоз, что важно для лечения злокачественных новообразований [106-117]. В частности, соединения селена значительно снижают уровни экспрессии мРНК фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина-1 бета (IL-1 β) и интерлейкина-6 (IL-6) в макрофагах, инфицированных *Staphylococcus aureus*, влияют на сигнальный путь NF- κ B, подавляя активацию NF- κ B p65 и деградацию ингибирующего белка I κ B, а также ингибируют Erk, Jnk и фосфорилирование p38 через MAP-киназный сигнальный путь [107]. Кроме того, селенит активирует апоптотический механизм через редокс-зависимую активацию Bax (белка семейства Bcl-2) путём модификации двух консервативных остатков цистеина, присутствующих в этом белке. Bcl-2 является важным регулятором апоптоза, предотвращая выход цитохрома c из митохондрий и защищая от апоптоза, вызванного окислительным стрессом и/или селенодефицитом [110].

Наночастицы (НЧ) селена вызывают дозозависимую активацию каспаз -3, -8 и -9 и повышенную экспрессию FADD, а также избыточную продукцию АФК и дисфункцию митохондрий для усиления апоптоза. Подобные свойства определяют антипролиферативную активность НЧ селена, которые способны подавлять рост отдельных линий клеток рака человека (HepG2, MCF-7, SGC-7901, A549, Hela и PC3) [108].

Таким образом, селенит натрия в большой концентрации усиливает окислительный стресс в некоторых видах опухолевых клеток, благодаря чему опосредуется противоопухолевый эффект. НЧ селена проявляют подобную активность, хотя менее токсичны. В связи с этим неорганические формы селена являются перспективными противоопухолевыми препаратами. Вместе с тем, органические формы селена являются предпочтительными для борьбы с селенодефицитом, поскольку они менее токсичны и лучше усваиваются в пищеварительном тракте.

Органические соединения селена имеют высокую биодоступность и их усвоение из пищи/добавок может достигать 85-95%, в то время как диапазон поглощения неорганического селена составляет 40-50% [118]. Наиболее распространённой формой органического селена являются дрожжи (пекарские, пивные), обогащённые селенометионином [119]. Альтернативой селенизированным дрожжам могут быть обогащённые селеном грибы, такие как *Pleurotus sp.* (вешенки) [120] и *Agaricus sp.* (шампиньоны) [121]. Грибы известны как хорошие биоаккумуляторы минералов и других элементов, включая селен, даже при выращивании на почвах с их низким содержанием. Кроме того, некоторые пробиотические бактерии также способны накапливать селен, например, молочнокислые бактерии *Enterococcus durans* и *Lactobacillus spp.* [119].

Современная фармацевтическая промышленность предоставляет широкий спектр селенсодержащих биологически активных добавок (БАД), среди которых можно выделить как чистый селенометионин, так и обогащённые селенометионином дрожжи, а также селеноорганическое вещество селексен (селенопиран, селеноксантен) в виде БАД и как компонента масел (расторопши и льняного). Однако следует помнить, что соединения селена (селенат, селенит, селенометионин и др.) при поступлении в организм человека метаболизируются до токсичного H_2Se с последующим образованием селенофосфата при синтезе селенопротеинов. В связи с этим при приёме селенсодержащих препаратов необходимо контролировать концентрацию селена в крови с целью предотвращения токсических эффектов селенида.

Синтетические селеноорганические соединения могут выступать в роли доноров селена для борьбы с селенодефицитом, но также могут проявлять токсичность и некоторые из них демонстрируют противоопухолевую активность. Например, широко известное селеноорганическое соединение эбселен может ингибировать ЛПС-опосредованную продукцию АФК,

а также блокировать экспрессию ИЛ-8 путём ингибирования фосфорилирования р38 MAPK [122]. Кроме того, недавние исследования показали, что эбселен способен нарушать редокс-баланс клетки, активацию MAP-киназ, секрецию панкреатических ферментов, вызывать стресс эндоплазматического ретикулума, а, следовательно, оказывать потенциальное токсическое действие на опухолевые клетки поджелудочной железы AR42J [123].

Для производного эбселена – этаселена – также описана противоопухолевая активность [124]. Этаселен специфически связывается с уникальной окислительно-восстановительной парой селеноцистеин-цистеин в С-концевом активном центре TRXR1 млекопитающих, ингибируя её. Далее этаселен вызывает дозозависимое окисление TRX и повышает уровни АФК в опухолевых клетках, что, в конечном итоге, приводит к гибели клеток [124].

Потенциальными противораковыми агентами с сильной цитотоксической активностью являются также симметричные ароматические диселениды, например, дифенилдиселенид. Это соединение индуцирует как каспазо-зависимый апоптоз, так и остановку в фазе G_0/G_1 в клетках острой лимфобластной лейкемии, в которых отмечается усиление активности каспаз -2, -3, -8 и -9, снижение экспрессии CDK4 и повышение уровня p53 [125].

Интересно отметить, что дифенилдиселенид и этаселен имеют черты сходства с российским селеноорганическим соединением диацетофенонилселенид (ДАФС-25), который применяется в ветеринарии (рис. 5).

Для селеноорганического соединения ДАФС-25 (селенолин, карсел) описаны антиоксидантные, антиоксидические и антибактериальные свойства [126-133]. Антиоксидантная активность ДАФС-25 проявляется в повышении активности антиоксидантных ферментов GPX, каталазы и SOD, а также в снижении содержания продуктов перекисного окисления липидов в тканях мышей (легких и мозга). Антиоксидантная активность соединения ДАФС-25, вероятно, обусловлена разрывлением связи C-Se с последующим освобождением атома селена из соединения и включением его в активный центр антиоксидантных ферментов GPX и TRXR [126]. Согласно полученным результатам, препарат ДАФС-25 способен восстанавливаться с образованием ацетофенона и наночастиц элементарного селена в присутствии культуры *Saccharomyces cerevisiae* [134].

Таким образом, соединения селена (органические, неорганические и наночастицы) в зависимости от формы и дозы могут изменять редокс-баланс

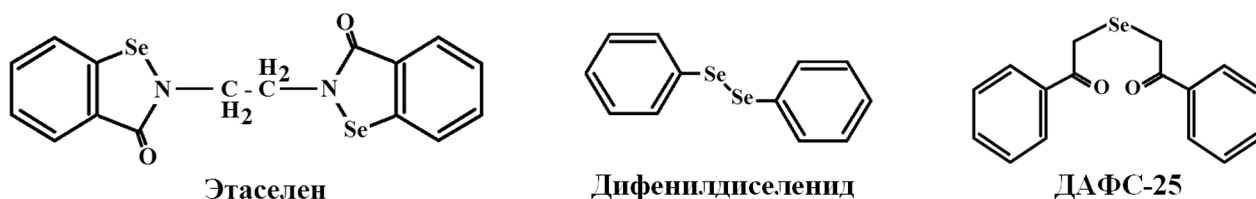


Рисунок 5. Структурные формулы этаселена, дифенилдиселенида и диацетофенонилселенида (ДАФС-25).

клетки, участвовать в редокс-регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов и клеточного цикла, а, следовательно, способны вносить вклад в воспаление, апоптоз и/или канцерогенез.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие окислительного стресса связано с дисбалансом редокс-регуляции сигнальных каскадов и экспрессии ряда генов, что в последующем приводит к развитию воспаления и апоптоза. В редокс-регуляции некоторых белков внутриклеточных сигнальных каскадов, апоптотических каскадов и транскрипционных факторов принимают участие селензависимые антиоксидантные ферменты TRXR и GPX. Различные формы и концентрации селена по-разному влияют на редокс-баланс клетки. Например, селенит натрия в супрафизиологических концентрациях усиливает окислительное фосфорилирование и окислительный стресс в некоторых опухолевых клетках. В связи с чем неорганические формы селена считаются перспективными противоопухолевыми препаратами. Органические соединения селена менее токсичны и более биодоступны по сравнению с селенитом, поэтому они предпочтительны в борьбе с селенодефицитными состояниями. Одним из наиболее перспективных селеноорганических соединений является ДАФС-25, который служит источником биодоступного селена, проявляет широкий спектр биологической активности, включая антиоксидантную активность, благодаря которой возможна регуляция редокс-баланса клетки, воспаления и апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Hayakawa R., Hayakawa T., Takeda K., Ichijo H. (2012) Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., **88**, 434-453.
- Clark A., Mach N. (2017) Front Physiol., **8**, 319.
- Fan J., Frey R.S., Malik A.B. (2003) J. Clin. Invest., **112**(8), 1234-1243.
- Федотов И.В., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин В.Б. (2018) Патогенез, **16**(3), 14-22. [Fedotov I.V., Rusetskaya N.Yu., Bobyleva E.V., Borodulin V.B. (2018) Patogeneez, **16**(3), 14-22.]
- Strandberg L., Verdrengh M., Enge M., Andersson N., Amu S., Onnheim K., Benrick A., Brissert M., Bylund J., Bokarewa M., Nilsson S., Jansson J.O. (2009) PloS One, **4**, e7605.
- van der Heijden R.A., Bijzet J., Meijers W.C., Yakala G.K., Kleemann R., Nguyen T.Q., de Boer R.A., Schalkwijk C.G., Hazenberg B.P., Tietge U.J., Heeringa P. (2015) Sci. Rep., **5**, 16474.
- Khoso P.A., Yang Z., Liu C., Li S. (2015) Biol. Trace Elem. Res., **167**, 48-55.
- Liang Y., Lin S.L., Wang C.W., Yao H.D., Zhang Z.W., Xu S.W. (2014) Biol. Trace Elem. Res., **160**, 41-48.
- Lescure A., Rederstorff M., Krol A., Guicheney P., Allamand V. (2009) Biochim. Biophys. Acta., **1790**, 1569-1574.
- Gao X., Zhang Z., Li Y., Shen P., Hu X., Cao Y., Zhang N. (2016) Biol. Trace Elem. Res., **172**, 449-457.
- Yang T., Zhao Z., Liu T., Zhang Z., Wang P., Xu S., Lei X.G., Shan A. (2017) Oncotarget, **8**, 12428-12439.
- Patel U., Rajasingh S., Samanta S., Cao T.I., Dawn B., Rajasingh J. (2017) Drug Discov. Today, **22**(1), 186-193.
- Mills E.L., O'Neill L.A. (2016) Eur. J. Immunol., **46**, 13-21.
- Murphy M.P. (2009) Biochem. J., **417**, 1-13.
- Sazanov L.A. (2007) Biochemistry, **46**, 2275-2288.
- Kussmaul L., Hirst J. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **103**, 7607-7612.
- Sangiuliano B., Pérez N.M., Moreira D.F., Belizário J.E. (2014) Mediators Inflamm., **2014**, 821043.
- Stottmeier B., Dick T.P. (2016) Free Radic. Biol. Med., **101**, 93-101.
- Into T., Inomata M., Nakashima M., Shibata K., Häcker H., Matsushita K. (2008) Mol. Cell. Biol., **28**, 1338-1347.
- Hanschmann E.-M., Godoy J.R., Berndt C., Hudemann C., Lillig C.H. (2013) Antioxid. Redox Signal., **19**, 1539-1605.
- Daily D., Vlamis-Gardikas A., Offen D., Mittelman L., Melamed E., Holmgren A., Barzilai A. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 1335-1344.
- Hirota K., Matsui M., Murata M., Takashima Y., Cheng F.S., Itoh T., Fukuda K., Yodoi J. (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun., **274**, 177-182.
- Lorenzen I., Mullen L., Bekeschus S., Hanschmann E.-M. (2017) Oxid. Med. Cell Longev., **2017**, 8459402.
- Abais J.M., Xia M., Zhang Y., Boini K.M., Li P.-L. (2015) Antioxid. Redox Signal., **22**, 1111-1129.
- Nishiyama A., Matsui M., Iwata S., Hirota K., Masutani H., Nakamura H., Takagi Y., Sono H., Gon Y., Yodoi J. (1999) J. Biol. Chem., **274**, 21645-21650.
- Abderrazak A., Syrovets T., Couchie D., El Hadri K., Friguet B., Simmet T., Rouis M. (2015) Redox Biol., **4**, 296-307.
- Sengupta R., Billiar T.R., Kagan V.E., Stoyanovsky D.A. (2010) Biochem. Biophys. Res. Commun., **391**, 1127-1130.
- Sengupta R., Holmgren A. (2012) Biochim. Biophys. Acta, **6**, 689-700.
- Sumbayev V.V. (2003) Arch. Biochem. Biophys., **415**, 133-136.
- Kelleher Z.T., Sha Y., Foster M.W., Foster W.M., Forrester M.T., Marshall H.E. (2014) J. Biol. Chem., **289**, 3066-3072.
- Mitchell D.A., Morton S.U., Fernhoff N.B., Marletta M.A. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **104**, 11609-11614.
- Mitchell D.A., Marletta M.A. (2005) Nat. Chem. Biol., **1**, 154-158.
- Li H., Wan A., Xu G., Ye D. (2013) Acta Biochim. Biophys. Sin., **45**, 153-161.
- Nagarajan N., Oka S., Sadoshima J. (2017) Free Radic. Biol. Med., **109**, 125-131.
- Cardenas-Rodriguez M., Tokatlidis K. (2017) FEBS Lett., **591**, 2661-2670.
- Tagaya Y., Maeda Y., Mitsui A., Kondo N., Matsui H., Hamuro J., Brown N., Arai K., Yokota T., Wakasugi H. (1989) EMBO J., **8**, 757-764.
- Nakamura H., Nakamura K., Yodoi J. (1997) Annu. Rev. Immunol., **15**, 351-369.
- Yamawaki H., Berk B.C. (2005) Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., **14**, 149-153.
- Holmgren A. (1985) Annu. Rev. Biochem., **54**, 237-271.
- Holmgren A., Lu J. (2010) Biochem. Biophys. Res. Commun., **396**, 120-124.
- Barglow K.T., Knutson C.G., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R., Marletta M.A. (2011) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **108**, E600-E606.
- Wu C., Liu T., Chen W., Oka S., Fu C., Jain M.R., Parrott A.M., Baykal A.T., Sadoshima J., Li H. (2010) Mol. Cell Proteom., **9**, 2262-2275.

43. Weichsel A., Brailey J.L., Montfort W.R. (2007) *Biochemistry*, **46**, 1219-1227.
44. Weichsel A., Kem M., Montfort W.R. (2010) *Protein Sci.*, **19**, 1801-1806.
45. Sengupta R., Holmgren A. (2013) *Antioxid. Redox Signal.*, **18**, 259-269.
46. Benhar M., Forrester M.T., Hess D.T., Stamler J.S. (2008) *Science*, **320**, 1050-1054.
47. Diamond A.M. (2015) *Nutrients*, **7**(5), 3938-3948.
48. Lu J., Holmgren A. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**(2), 723-727.
49. Hangauer M.J., Viswanathan V.S., Ryan M.J., Bole D., Eaton J.K., Matov A., Galeas J., Dhruv H.D., Berens M.E., Schreiber S.L., McCormick F., McManus M.T. (2017) *Nature*, **551**(7679), 247-250.
50. Lu J., Holmgren A. (2014) *Free Radic. Biol. Med.*, **66**, 75-87.
51. Pitts M.W., Hoffmann P.R. (2018) *Cell Calcium*, **70**, 76-86.
52. Zhang X., Zhang L., Zhu J.H., Cheng W.H. (2016) *IUBMB Life*, **68**(1), 5-12.
53. Qazi I.H., Angel C., Yang H., Pan B., Zoidis E., Zeng C.J., Han H., Zhou G.B. (2018) *Molecules*, **23**(12), pii: E3053.
54. Rose A.H., Hoffmann P.R. (2015) *Thromb. Haemost.*, **113**(3), 494-504.
55. Hawkes W.C., Tappel A.L. (1983) *Biochim. Biophys. Acta*, **739**, 225-234.
56. Lammi M.J., Qu C. (2018) *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(9), pii: E2665.
57. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E., Patel D.N., Bauer A.J., Cantley A.M., Yang W.S., Morrison B., 3rd, Stockwell B.R. (2012) *Cell*, **149**, 1060-1072.
58. Lu B., Chen X.B., Ying M.D., He Q.J., Cao J., Yang B. (2017) *Front. Pharmacol.*, **8**, 992.
59. Seibt T.M., Proneth B., Conrad M. (2018) *Free Radic. Biol. Med.*, **S0891-5849**(18), 31593-31594.
60. Praticò D., Tangirala R.K., Rader D.J., Rokach J., FitzGerald G.A. (1998) *Nat. Med.*, **4**, 1189-1192.
61. Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P., Colette C. (2006) *JAMA*, **295**, 1681-1687.
62. Ranjan R., Swarup D., Naresh R., Patra R.C. (2005) *Vet. Res. Comm.*, **29**, 27-34.
63. Bellinger F.P., Raman A.V., Reeves M.A., Berry M.J. (2009) *Biochem. J.*, **422**, 11-22.
64. Sordillo L.M. (2013) *Vet. Med. Int.*, **2013**, 154045.
65. Mattmiller S.A., Carlson B.A., Sordillo L.M. (2013) *J. Nutr. Sci.*, **2**, 13.
66. Wang Q., Huang J., Zhang H., Lei X., Du Z., Xiao C., Chen S., Ren F. (2017) *Biol. Trace Elem. Res.*, **176**, 407-415.
67. Tonelli C., Chio I.I.C., Tuveson D.A. (2018) *Antioxid. Redox Signal.*, **29**(17), 1727-1745.
68. Chen Q.M., Maltagliati A.J. (2018) *Physiol. Genomics*, **50**(2), 77-97.
69. Jaramillo M.C., Zhang D.D. (2013) *Genes Dev.*, **27**(20), 2179-2191.
70. Tao S., Liu P., Luo G., Rojo de la Vega M., Chen H., Wu T., Tillotson J., Chapman E., Zhang D.D. (2017) *Mol. Cell Biol.*, **37**(8), pii: e00660-16.
71. Kansanen E., Kuosmanen S.M., Leininen H., Levenon A.L. (2013) *Redox. Biol.*, **1**, 45-49.
72. Kuhn A.M., Tzieply N., Schmid M.V., von Knethen A., Namgaladze D., Yamamoto M., Brüne B. (2011) *Free Radic. Biol. Med.*, **50**, 1382-1391.
73. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньшикова Е.Б. (2017) *Биохимия*, **82**(5), 749-759. [Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Menshchikova E.B., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V. (2017) *Biochemistry (Moscow)*, **82**(5), 749-759.]
74. Stewart J.D., Hengstler J.G., Bolt H.M. (2011) *Arch. Toxicol.*, **85**, 239.
75. Reszka E., Wieczorek E., Jablonska E., Janasik B., Fendler W., Wasowicz W. (2015) *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **30**, 102-106.
76. Cao T., Jin S., Fei D., Kang K., Jiang L., Lian Z., Pan S., Zhao M., Zhao M. (2016) *Inflammation*, **39**, 651-662.
77. Lv H., Yu Z., Zheng Y., Wang L., Qin X., Cheng G., Ci X. (2016) *Int. J. Biol. Sci.*, **12**, 72-86.
78. Tang X.I.D., Liu B., Wang X., Yu Q., Fang R. (2018) *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 848.
79. Ryoo I.G., Shin D.H., Kang K.S. (2015) *Arch. Pharmacol. Res.*, **38**, 272-281.
80. Park J.S., Jung J.S., Jeong Y.H., Hyun J.W., Le T.K., Kim D.H. (2011) *J. Neurochem.*, **119**, 909-919.
81. Malassagne B., Ferret P.J., Hammond R., Tulliez M., Bedda S., Trébédén H., Jaffray P., Calmus Y., Weill B., Batteux F. (2001) *Gastroenterology*, **121**, 1451-1459.
82. Chiba T., Takahashi S., Sato N., Ishii S., Kikuchi K. (1996) *Eur. J. Immunol.*, **26**, 1164-1169.
83. Al-Gayyar M.M., Abdelsaid M.A., Matragoon S., Pillai B.A., El-Remessy A.B. (2011) *Br. J. Pharmacol.*, **164**, 170-180.
84. Kataoka K., Tokutomi Y., Yamamoto E., Nakamura T., Fukuda M., Dong Y.F., Ichijo H., Ogawa H., Kim-Mitsuyama S. (2011) *J. Hypertens.*, **29**, 76-84.
85. Saitoh M., Nishitoh H., Fujii M., Takeda K., Tobiume K., Sawada Y., Kawabata M., Miyazono K., Ichijo H. (1998) *EMBO J.*, **17**, 2596-2606.
86. Zheng L., Jiang W.D., Feng L., Wu P., Tang L., Kuang S.Y., Zeng Y.X., Zhou X.Q., Liu Y. (2018) *Fish Shellfish Immunol.*, **82**, 408-420.
87. Liu C., Sun Z., Xu Z., Liu T., Pan T., Li S. (2017) *Oncotarget*, **8**, 58513-58525.
88. Li M.D., Cheng W.P., Shi M.X., Ge T.D., Zheng X.L., Wu D.Y., Hu X.Y., Luo J.C., Li F.L., Li H. (2017) *Mol. Med. Rep.*, **15**, 988-994.
89. Domracheva I., Kanepe-Lapsa I., Jackevica L., Vasiljeva J., Arsenyan P. (2017) *Life Sci.*, **186**, 92-101.
90. Vunta H., Davis F., Palempalli U.D., Bhat D., Arner R.J., Thompson J.T., Peterson D.G., Reddy C.C., Prabhu K.S. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 17964-17973.
91. Vunta H., Belda B.J., Arner R.J., Channa Reddy C., Vanden Heuvel J.P., Sandeep Prabhu K. (2008) *Mol. Nutr. Food Res.*, **52**, 1316-1323.
92. Meplan C., Johnson I.T., Polley A.C., Cockell S., Bradburn D.M., Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mulholland F., Zupanic A., Mathers J.C., Hesketh J. (2016) *FASEB J.*, **30**(8), 2812-2825.
93. Радченко Е.Н., Низов А.А., Иванова А.Ю., Сидорова Ю.С., Абрамова Л.С. (2016) *Вопросы питания*, **85**(3), 96-103. [Radchenko E.N., Nizov A.A., Ivanova A.Yu., Sidorova Yu.S., Abramova L.S. (2016) *Voprosy pitaniya*, **85**(3), 96-103.]
94. Шадрина В.Д., Потолитына Н.Н., Паршукова О.И., Есеева Т.В., Бойко Е.Р. (2018) *Экология человека*, №3, 33-38. [Shadrina V.D., Potolitzyna N.N., Parshukova O.I., Yeseva T.V., Boyko E.R. (2018) *Ekologiya cheloveka*, №3, 33-38.]
95. Monsen E.R. (2000) *J. Am. Diet. Assoc.*, **100**, 637-640.
96. Stoffaneller R., Morse N.L. (2015) *Nutrients*, **7**, 1494-1537.
97. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G., Parnes H.L., Minasian L.M., Gaziano J.M. et al. (2009) *JAMA*, **301**, 39-51.
98. Ip C., Ganther H.E. (1990) *Cancer Res.*, **50**, 1206-1211.
99. Weekley C.M., Harris H.H. (2013) *Chem Soc Rev.*, **42**, 8870-8894.

100. Medina D., Thompson H., Ganther H., Ip C. (2001) Nutr. Cancer, **40**, 12-17.
101. Kumar S., Bjornstedt M., Holmgren A. (1992) Eur. J. Biochem., **207**, 435-439.
102. Bjornstedt M., Kumar S., Holmgren A. (1992) J. Biol. Chem., **267**, 8030-8034.
103. Gopalakrishna R., Gundimeda U., Zhou S., Zung K., Forell K., Holmgren A. (2016) React. Oxyg. Species (Apex), **2**, 272-289.
104. Burk R.F., Hill K.E. (1993) Annu. Rev. Nutr., **3**, 65-81.
105. Ganther H.E. (1999) Carcinogenesis, **20**, 1657-66.
106. Diwakar B.T., Korwar A.M., Paulson R.F., Prabhu K.S. (2017) Adv. Cancer Res., **136**, 153-172.
107. Bi C.L., Wang H., Wang Y.J., Sun J., Dong J.S., Meng X., Li J.J. (2016) Eur. J. Pharmacol., **780**, 159-165.
108. Liao W., Yu Z., Lin Z., Lei Z., Ning Z., Regenstein J.M., Yang J., Ren J. (2015) Sci. Rep., **5**, 18629.
109. Ma Y.M., Ibeanu G., Wang L.Y., Zhang J.Z., Chang Y., Dong J.D., Li P.A., Jing L. (2017) BMC Neurosci., **18**, 15.
110. Takahashi A., Masuda A., Sun M., Centonze V.E., Herman B. (2004) Brain Res. Bull., **62**, 497-504.
111. Spyrou G., Bjornstedt M., Kumar S., Holmgren A. (1995) FEBS Lett., **368**, 59-63.
112. Christensen M.J., Nartey E.T., Hada A.L., Legg R.L., Barzee B.R. (2007) Nutr. Cancer, **58**, 197-204.
113. Liu M., Hu C., Xu Q., Chen L., Ma K., Xu N., Zhu H. (2015) Biosci. Rep., **35**, pii: e00256.
114. Kensler T.W., Wakabayashi N., Biswal S. (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **47**, 89-116.
115. Sakurai T., Kanayama M., Shibata T., Itoh K., Kobayashi A., Yamamoto M., Uchida K. (2006) Chem. Res. Toxicol., **19**, 1196-1204.
116. Youn B.W., Fiala E.S., Sohn O.S. (2001) Nutr. Cancer, **40**, 28-33.
117. Seo Y.R., Kelley M.R., Smith M.L. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **99**, 14548-14553.
118. Constantinescu-Aruxandei D., Frincu R.M., Capra L., Oancea F. (2018) Nutrients, **10**(10), pii: E1466.
119. Fagan S., Owens R., Ward P., Connolly C., Doyle S., Murphy R. (2015) Biol. Trace Elem. Res., **166**, 245-259.
120. Gagandeep K., Anu K., Sodhi H.S. (2018) Food Biochem., **42**, e12467.
121. Maseko T., Callahan D.L., Dunshea F.R., Doronila A., Kolev S.D., Ng K. (2013) Food Chem., **141**, 3681-3687.
122. Xu L., Gong C., Li G., Wei J., Wang T., Meng W., Shi M., Wang Y. (2018) Mol. Med. Rep., **17**(5), 6847-6851.
123. Santofimia-Castano P., Izquierdo-Alvarez A., Plaza-Davila M., Martinez-Ruiz A., Fernandez-Bermejo M., Mateos-Rodriguez J.M., Salido G.M., Gonzalez A. (2018) J. Cell Biochem., **119**(1), 1122-1133.
124. Wang L., Yang Z., Fu J., Yin H., Xiong K., Tan Q., Jin H., Li J., Wang T., Tang W., Yin J., Cai G., Liu M., Kehr S., Becker K., Zeng H. (2012) Free Radic. Biol. Med., **52**(5), 898-908.
125. Diaz M., Gonzalez R., Plano D., Palop J.A., Sanmartin C., Encio I. (2018) J. Cell Mol. Med., **22**(1), 289-301.
126. Русецкая Н.Ю. (2014) Структурно-функциональные закономерности биологического действия халькогенорганических соединений. Дисс. докт. наук, ЮФУ, Ростов-на Дону. [Rusetskaya N.Yu. (2014) Strukturno-funktsionalnye zakonomernosti biologicheskogo dejstviya khalkogenorganicheskikh soedinenij. Diss. dokt. nauk, YuFU, Rostov-na Donu.]
127. Русецкая Н.Ю. (2014) Совр. пробл. науки и образ., **2**, www.science-education.ru/116-12266. [Rusetskaya N.Yu. (2014) Sovr. probl. nauki i obraz., **2**, www.science-education.ru/116-12266.]
128. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б., Саратцев А.В., Бородулин Я.В. (2013) Фунд. иссл., **4**, 125-129. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31111>. [Rusetskaya N.Yu., Borodulin V.B., Sarattsev A.V., Borodulin Ya.V. (2013) Fund. issl., **4**, 125-129. <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31111>.]
129. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б., Горошинская И.А., Мартыанова В.А., Бородулин Я.В., Димидов А.П. (2013) Известия вузов. С.-К. регион. Естественные науки, **2**, 52-56. [Rusetskaya N.Yu., Borodulin V.B., Goroshinskaya I.A., Martyanova V.A., Borodulin Ya.V., Dimidov A.P. (2013) Izvestiya vuzov. S.-K. region. Estestvennye nauki, **2**, 52-56.]
130. Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Саратцев А.В. (2015) Антиоксидантная активность сера-, селен- и теллуриорганических соединений, Издательство Саратовского медицинского университета, Саратов. [Borodulin V.B., Rusetskaya N.Yu., Sarattsev A.V. (2015) Antioksidantnaya aktivnost sera-, selen- i tellurorganicheskikh soedinenij, Izdatelstvo Saratovskogo meditsinskogo universiteta, Saratov.]
131. Русецкая Н.Ю. (2014) Совр. пробл. науки и образ., **3**, <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12752>. [Rusetskaya N.Yu. (2014) Sovr. probl. nauki i obraz., **3**, <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12752>.]
132. Родионова Т.Н., Антипов В.А., Лазарев В.Г. (2010) Фармакология селенорганического препарата ДАФС-25 и его использование в животноводстве и ветеринарии, ИЦ Наука, Саратов. [Rodionova T.N., Antipov V.A., Lazarev V.G. (2010) Farmakologiya selenorganicheskogo preparata DAFS-25 i ego ispolzovanie v zhivotnovodstve i veterinarii, ITs Nauka, Saratov.]
133. Rusetskaya N.Y., Borodulin V.B. (2015) Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, **9**, 45-57.
134. Древки Я.Б., Ситникова Т.С., Буров А.М., Древки Б.И., Щеголев С.Ю. (2015) Биотехнология., **31**(6), 65-71. [Drevko Ya.B., Sitnikova T.S., Burov A.M., Drevko B.I., Shchegolev S.Yu. (2015) Biotekhnologiya., **31**(6), 65-71.]

Поступила в редакцию: 14. 11. 2018.
После доработки: 06. 05. 2019.
Принята к печати: 07. 05. 2019.

SELENIUM COMPOUNDS IN REDOX REGULATION OF INFLAMMATION AND APOPTOSIS

N.Y. Rusetskaya, I.V. Fedotov, V.A. Koftina, V.B. Borodulin*

Razumovsky Saratov State Medical University,
112 B. Kazachya str., Saratov, 410012 Russia; *e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

Monocytes and macrophages play a key role in the development of inflammation: under the action of lipopolysaccharides (LPS), absorbed from the intestine, monocytes and macrophages form reactive oxygen species (ROS) and cytokines, this leads to the development of oxidative stress, inflammation and/or apoptosis in all types of tissues. In the cells LPS induce an “internal” TLR4-mediated MAP-kinase inflammatory signaling pathway and cytokines through the superfamily of tumor necrosis factor receptor (TNFR) and the “death domain” (DD) initiate an “external” caspase apoptosis cascade or necrosis activation that causes necroptosis. Many of the proteins involved in intracellular signaling cascades (MYD88, ASK1, IKK α/β , NF- κ B, AP-1) are redox-sensitive and their activity is regulated by antioxidants thioredoxin, glutaredoxin, nitroreductin, and glutathione. Oxidation of these signaling proteins induced by ROS enhances the development of inflammation and apoptosis, and their reduction with antioxidants, on the contrary, stabilizes the signaling cascades speed, preventing the vicious circle of oxidative stress, inflammation and apoptosis that follows it. Antioxidant (AO) enzymes thioredoxin reductase (TRXR), glutaredoxin reductase (GLRXR), glutathione reductase (GR) are required for reduction of non-enzymatic antioxidants (thioredoxin, glutaredoxin, nitroreductin, glutathione), and AO enzymes (SOD, catalase, GPX) are required for ROS deactivation. The key AO enzymes (TRXR and GPX) are selenium-dependent; therefore selenium deficiency leads to a decrease in the body's antioxidant defense, the development of oxidative stress, inflammation, and/or apoptosis in various cell types. Nrf2-Keap1 signaling pathway activated by selenium deficiency and/or oxidative stress is necessary to restore redox homeostasis in the cell. In addition, expression of some genes is changed with selenium deficiency. Consequently, growth and proliferation of cells, their movement, development, death, and survival, as well as the interaction between cells, the redox regulation of intracellular signaling cascades of inflammation and apoptosis, depend on the selenium status of the body. Prophylactic administration of selenium-containing preparations (natural and synthetic (organic and inorganic)) is able to normalize the activity of AO enzymes and the general status of the body. Organic selenium compounds have a high bioavailability and, depending on their concentration, can act both as selenium donors to prevent selenium deficiency and as antitumor drugs due to their toxicity and participation in the regulation of signaling pathways of apoptosis. Known selenorganic compounds diphenyldiselenide and ethaselen share similarity with the Russian organo selenium compound, diacetophenonylselenide (DAPS-25), which serves as a source of bioavailable selenium, exhibits a wide range of biological activity, including antioxidant activity, that governs cell redox balance, inflammation and apoptosis regulation.

Key words: selenium; DAPS-25; oxidative stress; signal cascades; inflammation; apoptosis

Received: 14.11.2018, revised: 06.05.2019, accepted: 07.05.2019.